



日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年12月 4日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-369007

出 願 人

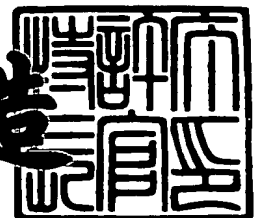
Applicant(s):

セントラル硝子株式会社

2001年 5月25日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3043318

【書類名】 特許願

【整理番号】 00K1054

【提出日】 平成12年12月 4日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C211/27

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2805 番地 セントラル硝子  
株式会社化学研究所内

【氏名】 石井 章央

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2805 番地 セントラル硝子株  
式会社化学研究所内

【氏名】 安本 学

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2805 番地 セントラル硝子株  
式会社化学研究所内

【氏名】 栗山 克安本 学

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2805 番地 セントラル硝子株  
式会社化学研究所内

【氏名】 金井 正富

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2805 番地 セントラル硝子  
株式会社化学研究所内

【氏名】 速水 崇

【特許出願人】

【識別番号】 000002200

【氏名又は名称】 セントラル硝子株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108671

【弁理士】

【氏名又は名称】 西 義之

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013837

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

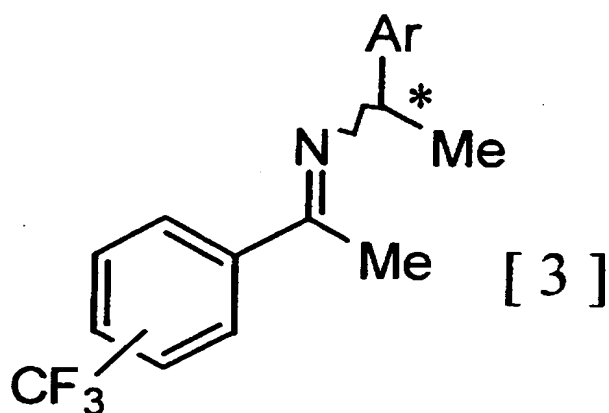
【書類名】 明 細 書

【発明の名称】 光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミンの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [ 3 ]

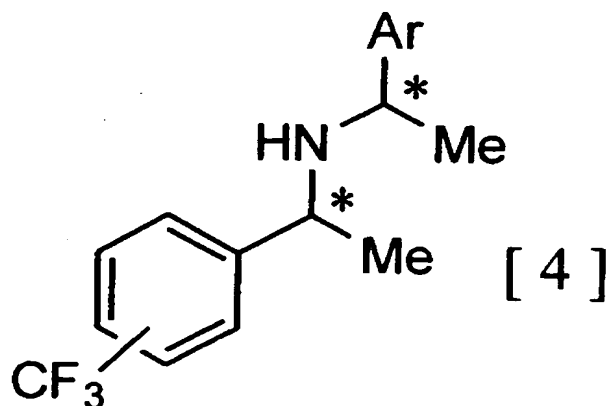
【化 1】



[式中、Ar は、フェニル基、または 1 もしくは 2 - ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す] で示される光学活性イミンを不斉還元することにより、一般式

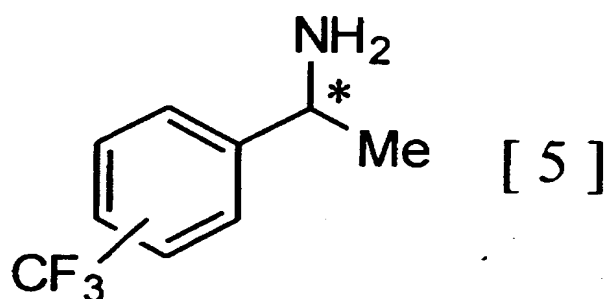
[ 4 ]

【化 2】



〔式中、Ar は、フェニル基、または 1 もしくは 2 - ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す〕で示される光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンを加水素分解することにより、式〔5〕

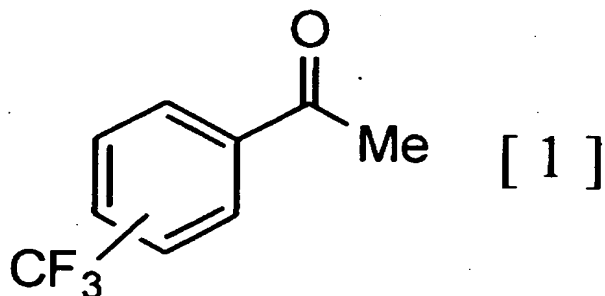
〔化 3〕



〔式中、\* は、不斉炭素を表す〕で示される光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミンを製造する方法。

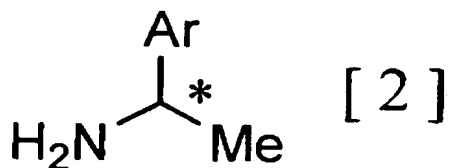
〔請求項 2〕 請求項 1 に記載した一般式〔3〕で示される光学活性イミンが、式〔1〕

〔化 4〕



で示されるトリフルオロメチルモノ置換フェニルメチルケトンと、一般式〔2〕

【化5】

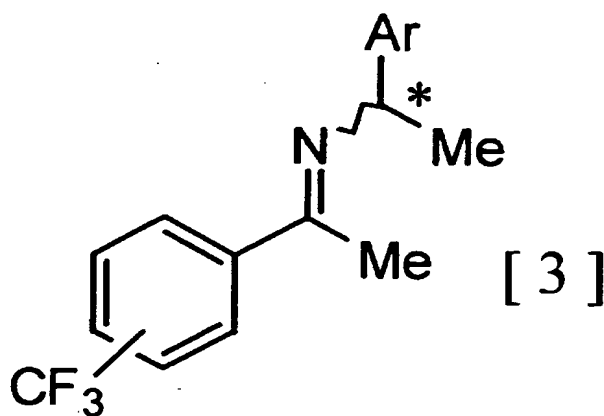


〔式中、Arは、フェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は、不斉炭素を表す〕で示される光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することによって得られる光学活性イミンである請求項1に記載した製造方法。

【請求項3】一般式〔3〕、〔4〕、〔2〕、または〔5〕で示される化合物の立体化学が、R体（またはS体）である請求項1または2に記載した製造方法。

【請求項4】 一般式〔3〕

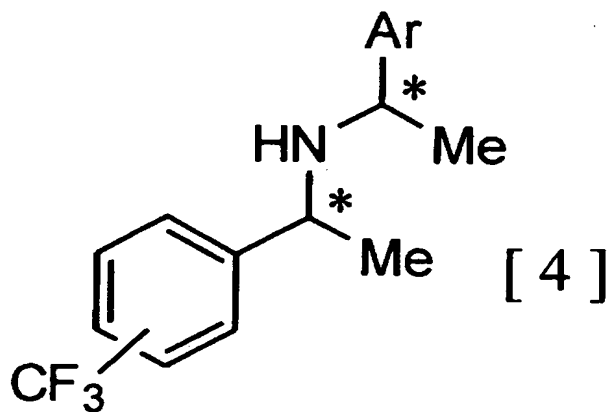
【化6】



〔式中、Arは、フェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は、不斉炭素を表す〕で示される光学活性イミン。

【請求項5】 一般式〔4〕

【化 7】



【式中、Arは、フェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は、不斉炭素を表す】で示される光学活性二級アミン。

【請求項6】一般式〔3〕または〔4〕で示される化合物の立体化学が、R体（またはS体）である請求項4または5に記載した化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬および農薬の重要中間体である光学活性1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

光学活性1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンは、医薬および農薬の重要中間体である。該光学活性アミンの製造方法に関しては、

例えば、オルト-トリフルオロメチル体（2-トリフルオロメチル体）の場合は、J. Am. Chem. Soc., 112, 5741-5747(1990)に報告されており、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2039(1985)記載のオキシム誘導体の不斉還元を参考にし

て合成している。その化学収率および光学純度は、それぞれ、16%、76% ee (S) である。

## 【0003】

メタートリフルオロメチル体（3-トリフルオロメチル体）の場合は、特開平 9-278718 に報告されており、L-マンデル酸による光学分割を行っている。析出したジアステレオマー塩の結晶からの化学収率および光学純度は、それぞれ、45%、60% ee (S) であり、母液と結晶の洗浄液からの化学収率および光学純度は、それぞれ、55%、50% ee (R) である。また、オルト-トリフルオロメチル体に記載した方法によっても合成でき、その化学収率および光学純度は、それぞれ、19%、87% ee (S) である (J. Am. Chem. Soc., 112, 5741-5747(1990))。

## 【0004】

パラートリフルオロメチル体（4-トリフルオロメチル体）の場合は、J. Am. Chem. Soc., 105, 1578-1584(1983) に報告されており、L-N-アセチルロイシンによる光学分割において、析出したジアステレオマー塩の結晶を3回再結晶している。その化学収率および光学純度は、それぞれ、19%、60% ee (S) である。また、4-ピロリジノピリジンのプラナーキラル (planar-chiral) 誘導体を用いる非酵素的なエナンチオ選択的なアシル化反応によっても合成でき、(-)-Ph-PPY\* を用いることにより、未反応の S 体が濃縮されることが報告されている。しかし、その化学収率および光学純度は記載されていない (Chem. Commun., 2000, 119-120)。

## 【0005】

上述した合成法では、該光学活性アミンを高い光学純度で、且つ、収率良く得ることができず、工業的にみた場合、簡便で且つ効率の良い製造方法ではなかった。

## 【0006】

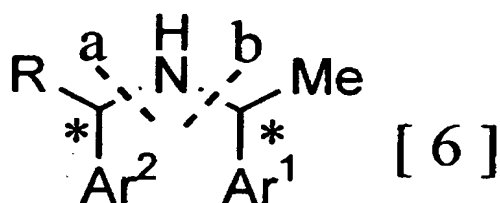
また、本発明の技術的背景として、光学活性 N-(アルキルベンジリデン)- $\alpha$ -メチルベンジルアミンの不斉還元と、それに引き続く加水素分解がある。このタイプのジアステレオ選択的な 1、3-不斉還元の研究は多く行われているが



、得られる生成物が下記一般式〔6〕に示すような窒素原子に対して二つの同様な $\alpha$ -アルキルベンジル基を持つことになり、一般的なキラル補助基の除去方法である加水素分解では、キラル補助基側（b）だけを選択的に切断することができず、これらの一連の技術は一般的な光学活性 $\alpha$ -アリールエチルアミンの不斉合成法としては採用され難かった。

【0007】

【化8】



【0008】

〔式中、Rは、アルキル基を表し、 $Ar^1$ および $Ar^2$ は、アリール基を表し、\*は、不斉炭素を表す〕

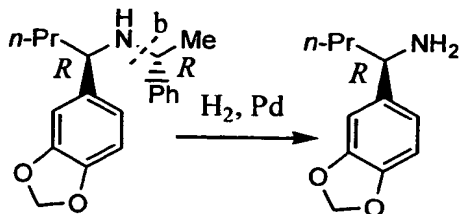
最近、Chemical & Engineering News、September、4、2000のp34-39に好例が示されており、次のスキーム1で表される通り、①（ $Ar^1$ =フェニル基、 $Ar^2$ =3,4-メチレンジオキシフェニル基、R=n-プロピル基）の場合、または②（ $Ar^1$ =4-メトキシフェニル基、 $Ar^2$ =3-ピリジル基、R=メトキシカルボニルメチル基）の場合に、キラル補助基側（b）で選択的に切断を行っている。しかしながら、①ではn-プロピル基の高さと3,4-メチレンジオキシフェニル基の電子的な効果によりa側での切断が起こりにくいものと考えられ、また、②ではキラル補助基の4位メトキシ基の電子供与性効果を利用したものである。

【0009】

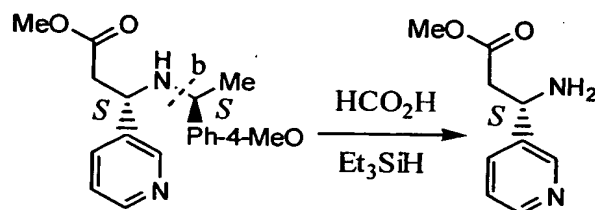
## 【化 9】

## スキーム 1

## ①の場合



## ②の場合



【0010】

## 【発明が解決しようとする課題】

上記の 1, 3-不斉還元において、特に、本発明で対象とする一般式 [4] で示される還元生成物の場合、アルキル基が共にメチル基であるため、切断箇所における立体的な嵩高さはほとんど同じである。このような場合には、アリール基上の置換基の電子的な効果を利用して選択的に切断するしかない。

【0011】

例えば、DE3819438とTetrahedron Lett., 30, 317-320(1989)では、メトキシ基等の電子供与性基を複数もつ  $Ar^2$  (Rはメチル基、 $Ar^1$ はフェニル基、立体化学はSS) の場合、キラル補助基側 (b) で選択的に切断が起こることが報告されている (切断位置での選択性 (a : b) は 0 : 100)。一方、上記の特許 (DE3819438) とJ. Fluorine Chem., 49, 67-73(1990)では、塩素、またはフッ素の電子求引性基をオルト位 (2位) にもつ  $Ar^2$  (Rはメチル基、 $Ar^1$ はフェニル基、立体化学はSS) の場合も、キラル補助基側 (b) で選択的に切断が起こることが報告されている。オルト位 (2位) の置換基は、切断位置に最も近接していることから、立体的および電子的な影響を特に与え易いと考えられるにもかかわらず、切断位置での選択性 (a : b) は、上記の電子供与性基をもつ  $Ar^2$  の場合に比べ 11 : 89 と著しく低下する。

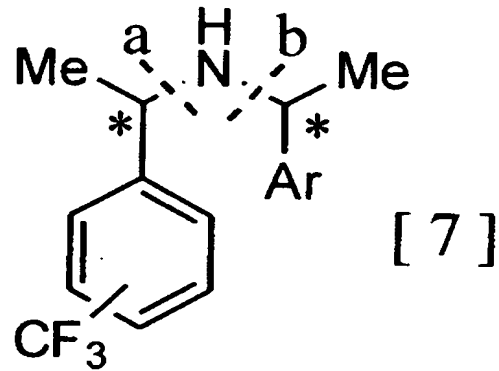
【0012】

本発明で対象とする電子求引性基のトリフルオロメチル基が 1 個のみ置換した下記一般式 [7] で示される化合物の選択的な加水素分解については報告されていなかった。また、オルト位 (2位)、メタ位 (3位)、またはパラ位 (4位)

にトリフルオロメチル基が置換した場合の切断位置での選択性 (a : b) については全く不明であった。

【0013】

【化10】



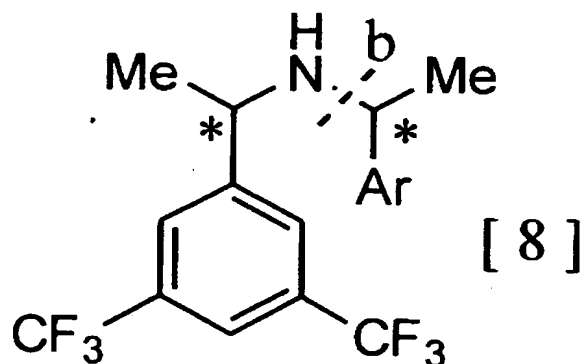
【0014】

[式中、Ar は、フェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す]

本発明者は、光学活性  $\alpha$ -メチルービス-3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンの製造方法(特願2000-142460号)において、下記一般式[8]で示される化合物の加水素分解がキラル補助基側(b)で選択的に起こることを明らかにしているが、トリフルオロメチル基が1個のみ置換した上記一般式[7]において選択的な加水素分解が起こるかについては全く不明であった。

【0015】

【化 1 1】



【0016】

〔式中、Ar は、フェニル基、または 1 もしくは 2-ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す〕

【0017】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、トリフルオロメチルモノ置換フェニルメチルケトンと光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することによって得られる光学活性イミンを不斉還元することにより、光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンを加水素分解することにより、光学活性 1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミンが高い不斉純度で収率良く製造できることを見出した。

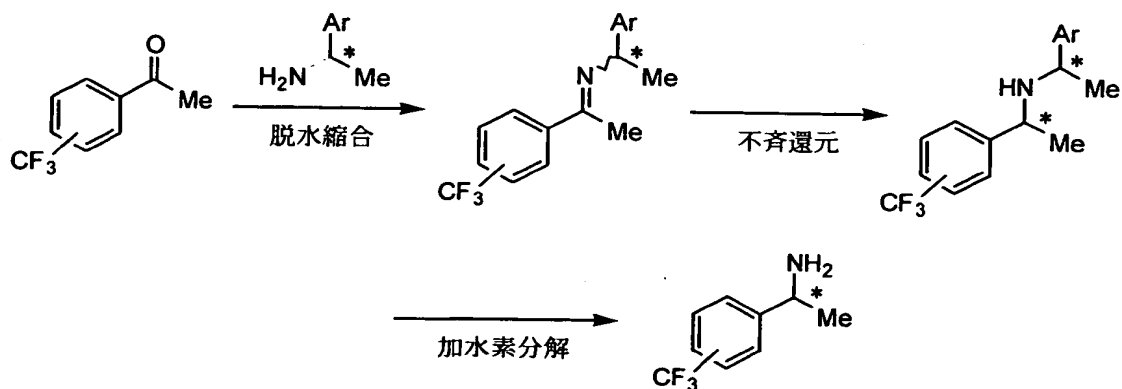
【0018】

本発明の方法は、次のスキーム 2 で表される。

【0019】

【化 1 2】

スキーム 2

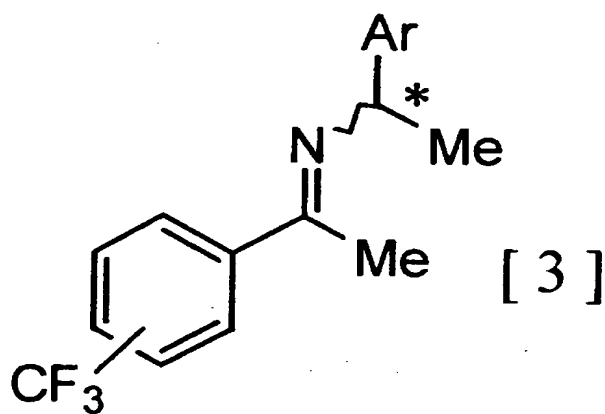


【0020】

すなわち、本発明は、一般式 [3]

【0021】

【化 1 3】

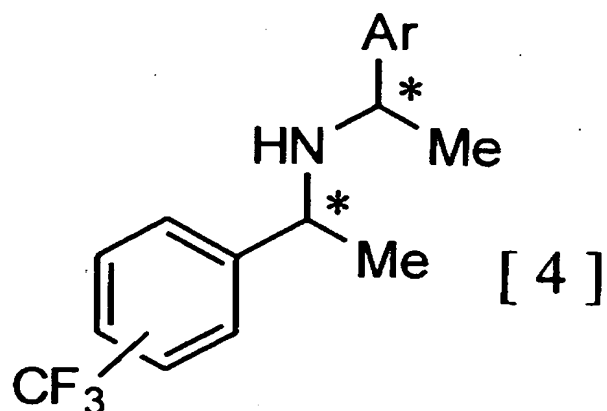


【0022】

[式中、Ar は、フェニル基、または 1 もしくは 2-ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す] で示される光学活性イミンを不斉還元することにより、一般式 [4]

【0023】

【化 14】

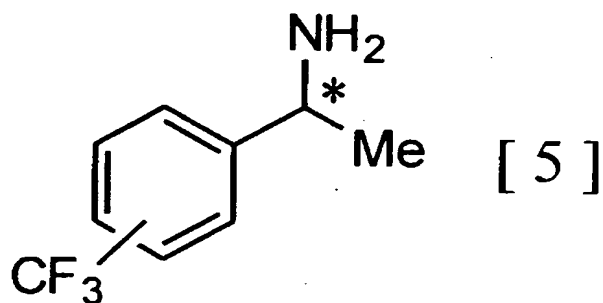


【0024】

〔式中、Ar は、フェニル基、または 1 もしくは 2-ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す〕で示される光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンを加水素分解することにより、式〔5〕

【0025】

【化 15】



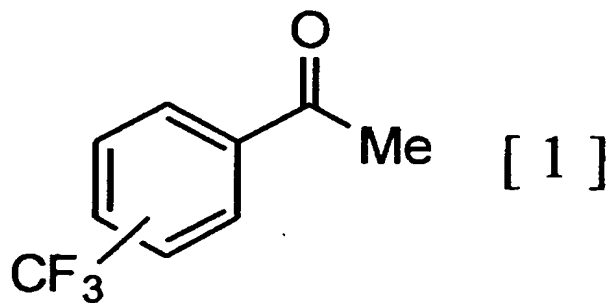
【0026】

〔式中、\* は、不斉炭素を表す〕で示される光学活性 1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミンを製造する方法である。

また、本発明は、一般式〔3〕で示される光学活性イミンが、式〔1〕

【0027】

【化 16】

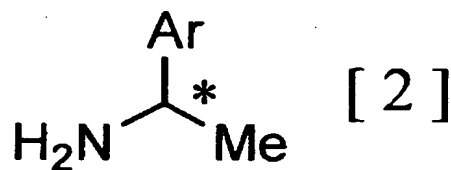


【0028】

で示されるトリフルオロメチルモノ置換フェニルメチルケトンと、一般式 [2]

【0029】

【化 17】



【0030】

[式中、Ar は、フェニル基、または 1 もしくは 2-ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す] で示される光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することによって得られる光学活性イミンである上記の製造方法である。

【0031】

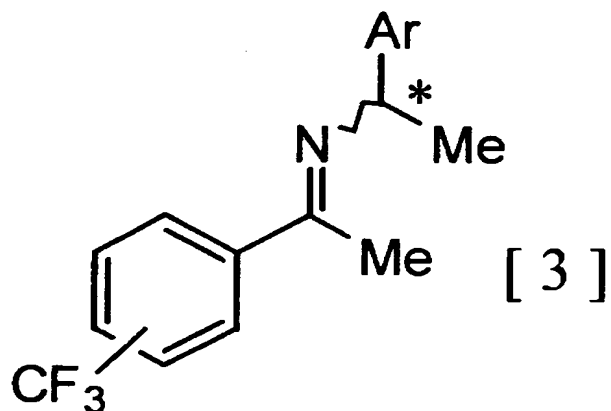
また、本発明は、一般式 [3]、[4]、[2]、または [5] で示される化合物の立体化学が、R 体（または S 体）である上記の製造方法である。

【0032】

また、本発明は、一般式 [3]

【0033】

【化18】



【0034】

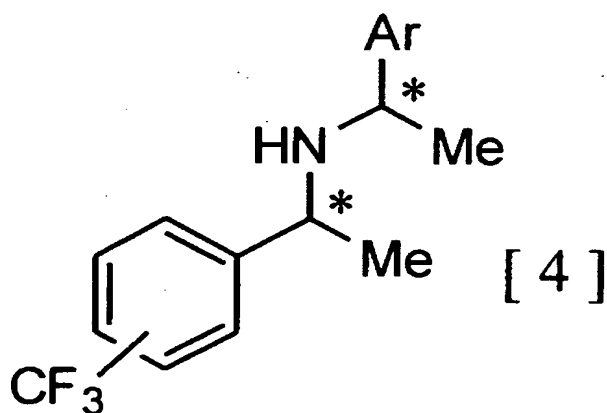
〔式中、Ar は、フェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す〕で示される光学活性イミンである。

【0035】

また、本発明は、一般式〔4〕

【0036】

【化19】



【0037】

〔式中、Ar は、フェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す〕で示される光学活性二級アミンである。

【0038】

また、本発明は、一般式〔3〕、または〔4〕で示される化合物の立体化学が



、R体（またはS体）である上記の化合物である。

【0039】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の光学活性1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンの製造方法について詳細に説明する。

【0040】

本発明の製造方法は、トリフルオロメチルモノ置換フェニルメチルケトンと光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより光学活性イミンを製造する過程（第一過程）、該光学活性イミンを不斉還元することにより光学活性二級アミンを製造する過程（第二過程）および該光学活性二級アミンを加水素分解することにより光学活性1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンを製造する過程（第三過程）の三つよりなる。

【0041】

本発明の第一過程において、一般式〔3〕で示される光学活性イミンを以下の方法により工業的に簡便で且つ効率良く製造することができる。

【0042】

すなわち、式〔1〕で示されるトリフルオロメチルモノ置換フェニルメチルケトンと一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより製造することができる。

【0043】

一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンとしては、1-フェニルエチルアミン、1-1'-ナフチルエチルアミン、1-2'-ナフチルエチルアミンが挙げられる。その中でも、1-フェニルエチルアミンおよび1-2'-ナフチルエチルアミンが好ましく、特に、1-フェニルエチルアミンがより好ましい。また、該光学活性一級アミンにはR体またはS体が存在するため、それから誘導される一般式〔3〕で示される光学活性イミンにもR体またはS体が存在するが、これらの鏡像体は目的とする生成物の絶対配置に応じて適宜使い分ければよい。

【0044】

一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンの使用量は、通常は式〔1〕で示

されるトリフルオロメチルモノ置換フェニルメチルケトンに対して、1モル当量以上使用すればよく、1～10モル当量が好ましく、特に、1～5モル当量がより好ましい。

## 【0045】

本反応は、式〔1〕で示されるケトンと一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンの脱水縮合であるため、酸性条件下、副生する水を除きながら反応を行う。好ましくは、水と混和せず、水よりも比重が小さく、水と共沸する溶媒を用いて、還流条件下、ディーン・スターク管で副生する水を除く。

## 【0046】

使用される溶媒としては、水と共沸する溶媒であればよく、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンおよびメシチレン等の芳香族炭化水素系が好ましく、特に、トルエンがより好ましい。これらの溶媒は、単独または組み合わせて用いることができる。

溶媒の使用量としては、理論的に副生する水の量を共沸除去できるだけの溶媒量を必要とするが、ディーン・スターク管を用いることにより使用量を極端に減らすことができる。

## 【0047】

本脱水縮合において使用される酸触媒としては、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸、塩酸、硫酸、リン酸、塩化亜鉛、四塩化チタン等の無機酸が挙げられる。その中でも、p-トルエンスルホン酸、硫酸および塩化亜鉛が好ましく、特に、p-トルエンスルホン酸および塩化亜鉛がより好ましい。

## 【0048】

酸触媒の使用量としては、式〔1〕で示されるケトンに対して、触媒量使用すればよく、0.001～1モル当量が好ましく、特に、0.005～0.5モル当量がより好ましい。

## 【0049】

本脱水縮合の温度条件は、使用する溶媒と水の共沸温度から溶媒の沸点までの範囲で行なうことができ、特に、使用する溶媒の沸点付近がより好ましい。

## 【0050】

本発明の第一過程の後処理においては、反応終了後、通常の後処理操作を行うことによって、粗生成物を得ることができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行い、目的の一般式〔3〕で示される光学活性イミンを高い純度で得ることができる。また、単離精製せずに第二過程の不斉還元を用いることができる。具体的には、反応終了液をそのまま、または反応終了液を炭酸水素ナトリウムまたは水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤で乾燥し、濾過して得られる該光学活性イミンのトルエン溶液等を用いることができる。

## 【0051】

また、本発明の第二過程において、一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを以下の方法により工業的に簡便で且つ効率良く製造することができる。すなわち、第一過程で製造した一般式〔3〕で示される光学活性イミンを遷移金属錯体を用いる接触還元（第二過程①法）またはハイドライド還元（第二過程②法）することにより製造することができる。

## 【0052】

初めに、遷移金属錯体を用いる接触還元（第二過程①法）について詳細に説明する。

## 【0053】

遷移金属錯体としては、酸化白金、白金／活性炭、白金黒等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル、白金付きラネーニッケル等のニッケル触媒、ラネーコバルト等のコバルト触媒、還元銅、銅－クロム酸化物等の銅触媒、亜鉛－クロム酸化物等の亜鉛触媒、酸化ルテニウム、ルテニウム／活性炭等のルテニウム触媒、ロジウム／活性炭、ロジウム／アルミナ、ロジウム－酸化白金等のロジウム触媒、イリジウム黒等のイリジウム触媒、酸化レニウム等のレニウム触媒、パラジウム／活性炭、水酸化パラジウム、パラジウム黒、パラジウム／硫酸バリウム、パラジウム／炭酸ストロンチウム、パラジウム／炭酸カルシウム、パラジウム／炭酸カルシウム－二酢酸鉛、パラジウム／硫酸バリウム－キノリン、パラジウ

ム／アルミナ、パラジウムスポンジ、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウムアセチルアセトナート、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロ［ビス（トリフェニルホスフィン）］パラジウム、ジクロロ［ビス（ジフェニルホスフィノ）メタン］パラジウム、ジクロロ［ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム、ジクロロ［1、3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン］パラジウム、ジクロロ［1、4-ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム、ジクロロ（1、5-シクロオクタジエン）パラジウム、ジクロロ［ビス（ベンゾニトリル）］パラジウム、ジクロロ［ビス（アセトニトリル）］パラジウム、酢酸［ビス（トリフェニルホスフィン）］パラジウム等のパラジウム触媒等が挙げられる。その中でも、白金触媒、ロジウム触媒およびパラジウム触媒が好ましく、特に、白金／活性炭、ロジウム／活性炭およびパラジウム／活性炭がより好ましい。これらの触媒は、単独または組み合わせて用いることができる。金属を担体に担持させた触媒を用いる場合、その担持量は、0.1～50重量％であり、0.5～30重量％が好ましく、特に、1～20重量％がより好ましい。また、取り扱いの安全性を高めるために、または金属表面の酸化を防ぐために、水、鉱油等にかからませたものを使うこともできる。

## 【0054】

遷移金属錯体の触媒量は、通常は一般式〔3〕で示される光学活性イミンに対して、0.01～50重量％であり、0.1～30重量％が好ましく、特に、0.2～20重量％がより好ましい。

## 【0055】

接触還元の水素の量は、通常は一般式〔3〕で示される光学活性イミンに対して、1モル当量以上使用すればよいが、通常は反応系を水素雰囲気下で行うため大過剰使用する。

## 【0056】

接触還元の水素圧は、0.01～10MPaであり、0.05～5MPaが好ましく、特に、0.1～2MPaがより好ましい。

接触還元の水素源は、分子状水素以外に、ギ酸、ギ酸アンモニウム、ヒドラジン

等を用いることができる。

【0057】

接触還元で使用される溶媒としては、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*c*-ヘキサン、*n*-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル系、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール等のアルコール系、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸系、塩酸、硫酸、臭化水素酸、*p*-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の酸性水溶液、水等が挙げられる。その中でも、トルエン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、*i*-プロパノール、酢酸、塩酸水溶液が好ましく、特に、メタノール、エタノール、*i*-プロパノール、塩酸水溶液がより好ましい。これらの溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

【0058】

接触還元の温度範囲は、 $-50 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、 $-25 \sim 120^{\circ}\text{C}$ が好ましく、特に、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

【0059】

次に、ハイドライド還元剤による不斉還元（第二過程②法）について詳細に説明する。

【0060】

ハイドライド還元剤としては、 $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ 、 $(i\text{-Bu})_3\text{Al}$ 、 $[2, 6-(t\text{-Bu})_2-4\text{-Me}]\text{Al}(i\text{-Bu})_2$ 、 $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$ 、 $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 等のアルミニウムハイドライド系、ジボラン、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{NMe}_3$ 、9-BBN、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Li n-BuBH}_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 、 $\text{Et}_4\text{NBH}_4$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}_3\text{CN}$ 、 $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、

$\text{Li}(\text{s-Bu})_3\text{BH}$ 、 $\text{K}(\text{s-Bu})_3\text{BH}$ 、 $\text{LiSi}(\text{a}_3)\text{BH}$ 、 $\text{KSi}(\text{a}_3)\text{BH}$ 、 $\text{LiEt}_3\text{BH}$ 、 $\text{KPh}_3\text{BH}$ 、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{CuBH}_4$ 、 $\text{ThxBH}_2$ 、 $\text{Si}(\text{a}_2)\text{BH}$ 、カテコールボラン、 $\text{IpcBH}_2$ 、 $\text{Ipc}_2\text{BH}$ 等のホウ素ハイドライド系、 $\text{Et}_3\text{SiH}$ 、 $\text{PhMe}_2\text{SiH}$ 、 $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ 、 $\text{PhSiH}_3\text{-Mo}(\text{CO})_6$ 等のケイ素ハイドライド系等が挙げられる。その中でも、 $\text{LiAlH}_4$ 、ジボラン、 $\text{NaBH}_4$ および $\text{LiBH}_4$ が好ましく、特に、 $\text{LiAlH}_4$ および $\text{NaBH}_4$ がより好ましい。これらのハイドライド還元剤は、各種の無機塩の存在下、行うこともできる。

## 【0061】

ハイドライド還元剤の使用量は、通常は一般式〔3〕で示される光学活性イミンに対して、0.25モル当量以上使用すればよく、0.25～10モル当量が好ましく、特に、0.25～7モル当量がより好ましい。

## 【0062】

ハイドライド還元で使用する溶媒としては、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*c*-ヘキサン、*n*-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール等のアルコール系、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸系等が挙げられる。その中でも、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、メタノール、エタノール、*i*-プロパノールが好ましく、特に、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、*i*-プロパノールがより好ましい。これらの溶媒は、単独または組み合わせて用いることができる。

## 【0063】

ハイドライド還元の温度範囲は、 $-100\sim 100^\circ\text{C}$ であり、 $-80\sim 80^\circ\text{C}$ が好ましく、特に、 $-60\sim 60^\circ\text{C}$ がより好ましい。

本発明の第二過程の後処理においては、反応終了後、通常の後処理操作を行う

ことにより、粗生成物を得ることができる。得られた粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行うことにより、目的の一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを高い純度で得ることができる。

## 【0064】

また、本発明の第三過程において、一般式〔5〕で示される光学活性1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンを以下の方法により工業的に簡便で且つ効率良く製造することができる。

## 【0065】

すなわち、第二過程で製造した一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを加水素分解することにより製造することができる。

加水素分解の反応条件は、第二過程の遷移金属錯体を用いる接触還元の反応条件と基本的に同じであるが、加水素分解は不斉還元よりも厳しい反応条件を必要とする。従って、緩和な反応条件を選択することにより不斉還元だけを進行させ、反応終了液を取り出さずに、同じ耐圧反応容器中で引き続き加水素分解を行うこともできる。その際、遷移金属錯体を追加したり、水素圧または反応温度を上げることにより加水素分解を効率的に行うことができる。

## 【0066】

本発明の第三過程の後処理においては、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、粗生成物を得ることができる。得られた粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行うことにより、目的の一般式〔5〕で示される光学活性1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンを高い純度で得ることができる。

## 【0067】

## 【実施例】

以下、実施例により、本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

## 【0068】

実施例に示した1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンの

絶対配置は、旋光度の実測値の符号と文献値を比較して決定した。また、それぞれの変換率、切断位置での選択性（前述の a : b）、ジアステレオマー比および光学純度は、キラル GC（CP-Chirasil-Dex CB）により決定した。

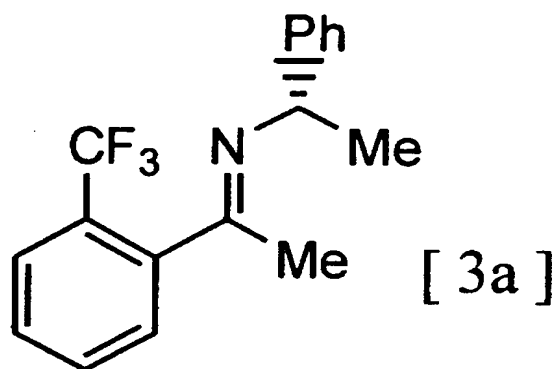
【0069】

〔実施例 1〕 オルトトリフルオロメチル体／脱水縮合

トルエン 27 ml に、オルトトリフルオロメチルフェニルメチルケトン 5.02 g (26.70 mmol, 1 eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 3.67 g (30.33 mmol, 1.14 eq) と塩化亜鉛 0.55 g (4.04 mmol, 0.15 eq) を溶解し、43.5 時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を 5% 水酸化ナトリウム水溶液で 1 回、1.5 N 塩化アンモニウム水溶液で 3 回、水で 1 回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0070】

【化 20】



【0071】

で示される光学活性イミン（3a）の粗生成物 6.64 g を得た。粗生成物の変換率は、キラル GC により決定し、77%であった。粗生成物は、 $^1\text{H}$ および $^{19}\text{F}$ -NMR より、アトロプ異性を含め 3 つの異性体の混合物であることを確認した。粗生成物は、未反応のオルトトリフルオロメチルフェニルメチルケトンを除くため蒸留精製を実施し、精製品 3.97 g（収率 51%）を得た。蒸留精製の前後で異性体比に変化が認められた。GC 純度と異性体比の結果を表 1 に



まとめた。

【0072】

【表1】

	GC純度 (%)	異性体の <sup>19</sup> F-NMRケミカルシフト (ppm)		
		103.7	102.0	101.9
蒸留前 (粗生成物)	76.9	2.55	: 2.47	: 1
蒸留後 (精製品)	99.5	1.09	: 1.95	: 1

【0073】

沸点 116-118℃/2mmHg

<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>) : 1.32 (d, 6.4 Hz) & 1.42 (d, 6.4 Hz) & 1.56 (d, 6.4 Hz) / トータルで3H、2.20 (s) & 2.32 (s) & 2.34 (s) / トータルで3H、4.06 (q, 6.4 Hz) & 4.08 (d, 6.4 Hz) & 4.81 (d, 6.4 Hz) / トータルで1H、6.70-7.80 (m, 9H) .

<sup>19</sup>F-NMR (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub>) : 103.7, 102.0, 101.9.

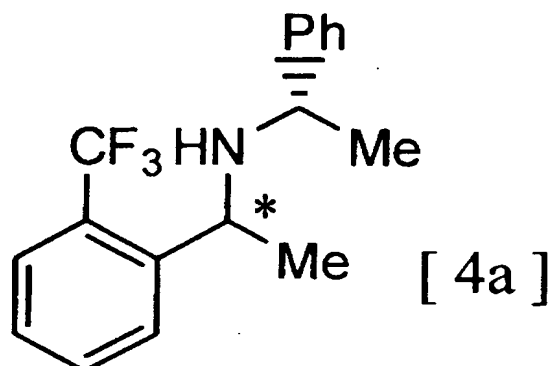
【0074】

【実施例2】 オルトートリフルオロメチル体/不斉還元

メタノール 4 ml に、実施例1で製造した光学活性イミン (3a) の精製品 1.42 g (4.89 mmol, 1 eq) を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 0.42 g (10.97 mmol, 2.24 eq) を加え、同温度で5時間、さらに室温で62時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0075】

【化 21】



【0076】

で示される光学活性二級アミン (4a) の粗生成物 1.53 g を得た。

粗生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ 56%、59:41であった。

メジャージアステレオマーの<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>) : 1.26 (d、6.8 Hz、3H)、1.36 (d、6.8 Hz、3H)、1.57 (br、1H)、3.48 (q、6.8 Hz、1H)、4.06 (q、6.8 Hz、1H)、6.70-8.00 (m、9H)。

マイナージアステレオマーの<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>) : 1.26 (d、6.5 Hz、3H)、1.32 (d、6.5 Hz、3H)、1.57 (br、1H)、3.63 (d、6.5 Hz、1H)、4.33 (q、6.5 Hz、1H)、6.70-8.00 (m、9H)。

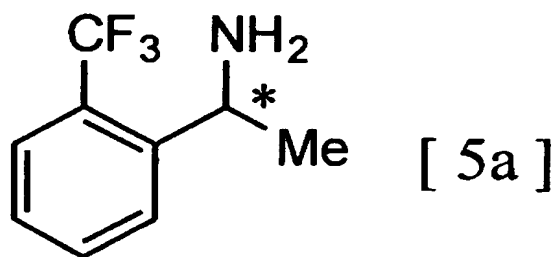
【0077】

【実施例3】 オルトートリフルオロメチル体／不斉還元－加水素分解

メタノール 3 ml に、実施例1で製造した光学活性イミン (3a) の精製品 878 mg (3.02 mmol) と5%パラジウム／活性炭 (50重量%含水) 17.3 mg (2重量%) を加え、水素圧を0.5 MPa に設定し、60℃で5日間攪拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0078】

【化 22】



【0079】

で示される光学活性 1-(オルトトリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (5a) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (前述の a : b) と光学純度は、キラル GC により決定し、それぞれ 100%、a : b = 1 : 99、50% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.41 (d, 6.6 Hz, 3H)、1.56 (br, 2H)、4.56 (q, 6.6 Hz, 1H)、7.33 (t, 7.9 Hz, 1H)、7.57 (t, 7.9 Hz, 1H)、7.61 (d, 7.9 Hz, 1H)、7.74 (d, 7.9 Hz, 1H)。

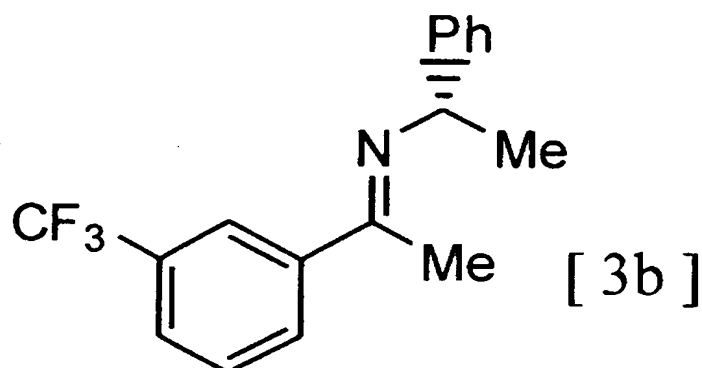
【0080】

【実施例 4】 メタトリフルオロメチル体／脱水縮合

トルエン 27 ml に、メタトリフルオロメチルフェニルメチルケトン 5.02 g (26.70 mmol, 1 eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 3.67 g (30.33 mmol, 1.14 eq) と塩化亜鉛 0.11 g (0.81 mmol, 0.03 eq) を溶解し、8 時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を 5% 水酸化ナトリウム水溶液で 1 回、1.5 N 塩化アンモニウム水溶液で 3 回、水で 1 回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0081】

【化 23】



【0082】

で示される光学活性イミン (3b) の粗生成物 8.22 g を得た。粗生成物の変換率は、キラルGCにより決定し、96%であった。粗生成物は、さらに精製を行わず不斉還元を用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.54 (d, 6.6 Hz, 3H)、2.29 (s, 3H)、4.85 (q, 6.6 Hz, 1H)、7.24 (t, 7.8 Hz, 1H)、7.34 (t, 7.8 Hz, 2H)、7.46 (d, 7.8 Hz, 2H)、7.49 (t, 8.0 Hz, 1H)、7.63 (d, 8.0 Hz, 1H)、8.03 (d, 8.0 Hz, 1H)、8.09 (s, 1H)。

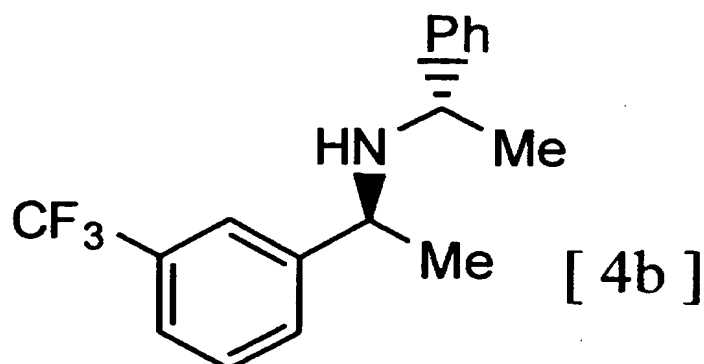
【0083】

【実施例5】 メタートリフルオロメチル体／不斉還元

メタノール 22 ml に、実施例4で製造した光学活性イミン (3b) の粗生成物 8.22 g (25.63 mmol, 1 eq) を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 1.07 g (28.16 mmol, 1.10 eq) を加え、同温度で6.75時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0084】

【化 24】



【0085】

で示される光学活性二級アミン（4b）の粗生成物を得た。粗生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、SS：SR=86：14であった。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：6）による精製を実施し、精製品 7.11 g（収率95%）を得た。

SSの $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.27 (d, 6.7 Hz, 3H)、1.28 (d, 6.7 Hz, 3H)、1.57 (br, 1H)、3.43 (q, 6.7 Hz, 1H)、3.57 (q, 6.7 Hz, 1H)、7.14-7.56 (m, 9H)。

SRの $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.35 (d, 6.5 Hz, 3H)、1.36 (d, 6.5 Hz, 3H)、1.57 (br, 1H)、3.76 (q, 6.5 Hz, 1H)、3.82 (q, 6.5 Hz, 1H)、7.14-7.56 (m, 9H)。

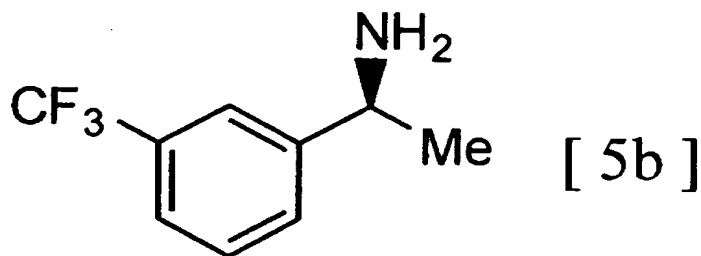
【0086】

【実施例6】 メタートリフルオロメチル体／加水素分解

メタノール 1.5 ml に、実施例5で製造した光学活性二級アミン（4b）の精製品 440 mg (1.50 mmol) と5%パラジウム／活性炭（50重量%含水） 8.8 mg（2重量%）を加え、水素圧を0.5 MPaに設定し、60℃で12時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0087】

【化25】



【0088】

で示される (S) - 1 - (メタートリフルオロメチルフェニル) エチルアミン (5b) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (前述の a : b) と光学純度は、キラル GC により決定し、それぞれ 76%、a : b = 3 : 97、72% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.41 (d, 6.7 Hz, 3H)、1.55 (br, 2H)、4.20 (q, 6.7 Hz, 1H)、7.40-7.59 (m, 3H)、7.61 (s, 1H)。

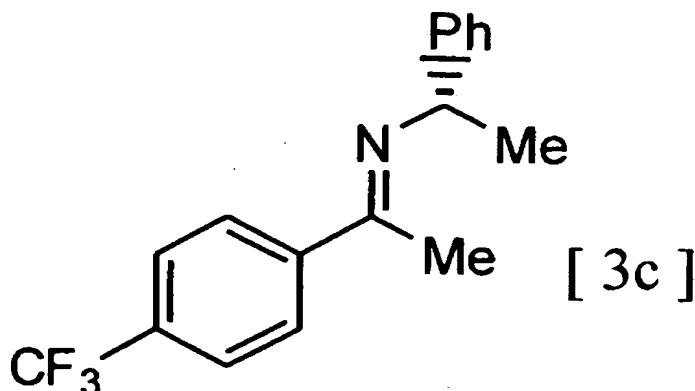
【0089】

【実施例7】 パラートリフルオロメチル体/脱水縮合

トルエン 27 ml に、パラートリフルオロメチルフェニルメチルケトン 5.02 g (26.70 mmol, 1 eq)、(S) - 1 - フェニルエチルアミン 3.67 g (30.33 mmol, 1.14 eq) と塩化亜鉛 0.11 g (0.81 mmol, 0.03 eq) を溶解し、15 時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を 5% 水酸化ナトリウム水溶液で 1 回、1.5 N 塩化アンモニウム水溶液で 3 回、水で 1 回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0090】

【化 26】



【0091】

で示される光学活性イミン (3c) の粗生成物 8.20 g を得た。粗生成物の変換率は、キラルGCにより決定し、99%であった。粗生成物は、さらに精製を行わず不斉還元を用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.54 (d, 6.6 Hz, 3H)、2.29 (s, 3H)、4.85 (q, 6.6 Hz, 1H)、7.24 (t, 7.6 Hz, 1H)、7.34 (t, 7.6 Hz, 2H)、7.46 (d, 7.6 Hz, 2H)、7.63 (d, 8.3 Hz, 2H)、7.94 (d, 8.3 Hz, 2H)。

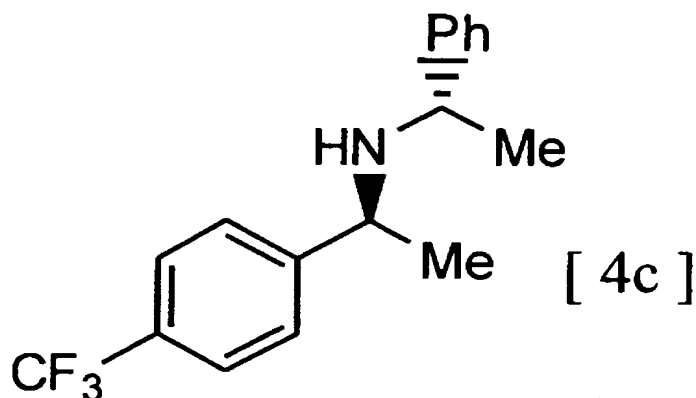
【0092】

【実施例 8】 パラートリフルオロメチル体／不斉還元

メタノール 22 ml に、実施例 7 で製造した光学活性イミン (3c) の粗生成物 8.20 g (26.43 mmol, 1 eq) を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 1.06 g (27.89 mmol, 1.06 eq) を加え、同温度で 5.5 時間攪拌した。反応混合液に 1N 塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0093】

【化 27】



【0094】

で示される光学活性二級アミン (4c) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、SS:SR=84:16であった。粗生成物は、さらに精製を行わず加水素分解に用いた。

SSの $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.27 (d, 6.6 Hz, 3H)、1.29 (d, 6.6 Hz, 3H)、1.59 (br, 1H)、3.45 (q, 6.6 Hz, 1H)、3.57 (q, 6.6 Hz, 1H)、7.12-7.67 (m, 9H)。

SRの $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.37 (d, 6.8 Hz, 6H)、1.59 (br, 1H)、3.76 (q, 6.8 Hz, 1H)、3.84 (q, 6.8 Hz, 1H)、7.12-7.67 (m, 9H)。

【0095】

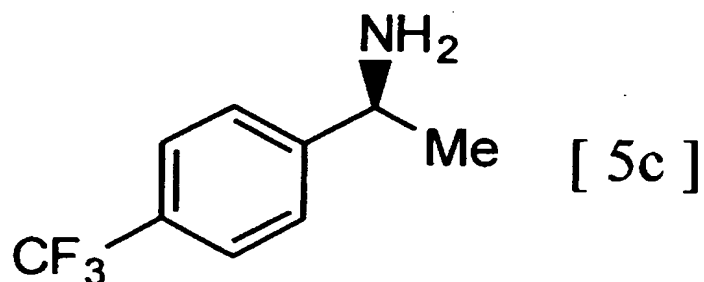
【実施例9】 パラートリフルオロメチル体／加水素分解

メタノール 1.5 ml に、実施例8で製造した光学活性二級アミン (4c) の粗生成物 440 mg (1.50 mmol) と5%パラジウム／活性炭 (50重量%含水) 8.8 mg (2重量%) を加え、水素圧を0.5 MPa に設定し、60℃で12.7時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0096】



【化 28】



【0097】

で示される (S) - 1 - (パラトリフルオロメチルフェニル) エチルアミン (5c) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (前述の a : b) と光学純度は、キラル GC により決定し、それぞれ 58%、a : b = 3 : 97、68% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.40 (d, 6.8 Hz, 3H)、1.60 (br, 2H)、4.19 (q, 6.8 Hz, 1H)、7.46 (d, 8.2 Hz, 2H)、7.59 (d, 8.2 Hz, 2H)。

【0098】

## 【発明の効果】

医薬および農薬の重要中間体である光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミンを工業的に簡便で且つ効率良く製造できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬および農薬の重要中間体である光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミンを製造する方法を提供する。

【解決手段】

トリフルオロメチルモノ置換フェニルメチルケトンと光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することによって得られる光学活性イミンを不斉還元することにより、光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンを加水素分解することにより、光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミンを高い不斉純度で収率良く製造する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002200]

1. 変更年月日	1990年 8月24日
[変更理由]	新規登録
住 所	山口県宇部市大字沖宇部5253番地
氏 名	セントラル硝子株式会社